

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Ciencias
Escuela de Química
Laboratorio de Química Orgánica II



Andrés R. Urdaneta M.
CI V-23625548
andres.serdnaodracir@gmail.com

03/03/2017

Síntesis de bencilo mediante oxidación de benzoína, síntesis de hidrobenzoína mediante reducción de bencilo y transposición del ácido bencílico

Resumen

Se estudiaron las reacciones específicas de oxidación–reducción involucradas en los procedimientos siguientes: a) la síntesis de bencilo a partir de benzoína mediante la oxidación con ácido nítrico, b) la síntesis de los isómeros (meso)-hidrobenzoína y (treo)-hidrobenzoína mediante la reducción de bencilo con borohidruro de sodio, y c) la síntesis del ácido bencílico mediante la reacción de transposición bencílica del bencilo. En el marco del estudio de estas reacciones se determinó el punto de fusión y el peso de los productos obtenidos en las síntesis del bencilo, la hidrobenzoína y el ácido bencílico. Estas propiedades determinadas y las observaciones generales recogidas durante el procedimiento experimental son objeto de discusión en el presente informe.

Marco teórico

Las reacciones de oxidación-reducción en química orgánica son transformaciones químicas en la que ocurre un cambio del estado de oxidación del átomo que sufre tal transformación durante la reacción, siendo que la reducción implica el descenso del número de oxidación y la oxidación implica su incremento. Puesto a que en la mayoría de las reacciones orgánicas se mantiene el número total de electrones de los átomos de carbono implicados en la transformación química, es evidente que el criterio aplicado para considerar un estado de oxidación es diferente al que se toma en cuenta para los metales involucrados generalmente en reacciones de transferencia completa de electrones. Por tanto, el criterio aplicado para el establecimiento del estado de oxidación de átomos de enlaces covalentes considera que: un átomo más electronegativo enlazado a este tiene una contribución positiva al estado de oxidación, un átomo menos electronegativo da una contribución negativa, un átomo del mismo elemento no contribuye al estado de oxidación, y cada contribución efectiva es proporcional al orden de enlace. Al igual que cualquier proceso redox, la suma de los estados totales de oxidación de los reactantes es igual a la suma de los estados totales de oxidación de los productos. Por ejemplo, la epoxidación de un doble enlace es un proceso redox, en el que los átomos de carbono del doble enlace son oxidados y los oxígenos del perácido son reducidos [1]:

[1]

En la mayoría de las ocasiones, las oxidaciones involucran la ganancia de oxígeno y pérdida de hidrógeno en el sustrato, y las reducciones la ganancia de hidrógeno y pérdida de oxígeno. Tales procesos involucran la formación y ruptura de enlaces que pueden tener lugar en procesos homolíticos o heterolíticos. Entre los procesos de oxidación-reducción más comunes se encuentran las siguientes reacciones [1]:

Alcoholes $\xrightarrow{\text{Oxidación}}$ Aldehidos o cetonas

Aldehidos o cetonas $\xrightarrow{\text{Reducción}}$ Alcoholes

Aldehídos $\xrightarrow{\text{Oxidación}}$ Ácidos Carboxílicos

Ácidos Carboxílicos $\xrightarrow{\text{Reducción}}$ Aldehídos

Entre los agentes reductores más comunes se encuentran los reactivos hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y borano. Estos reactivos son ácidos de Lewis y comparten en común el hecho de disponer de un orbital p vacío propenso a aceptar un par de electrones. Esta característica les hace muy útiles en la reducción de compuestos carbonílicos, puesto a que favorece la electrofilicidad del átomo de carbono del grupo carbonilo haciéndole susceptible al ataque nucleofílico de un hidruro, ya que los electrones del átomo de oxigeno carbonílico son atraídos por el orbital p vacío del agente reductor coordinándose a este. Como consecuencia tiene lugar la formación de un intermediario en el que uno de los átomos de hidrógeno está enlazado al átomo de carbono que se reduce y adquiere una configuración tetraédrica y el átomo de oxígeno enlazado a este está coordinado al átomo con orbital p aceptor del agente reductor. En una segunda etapa que involucra la adición de agua u otro solvente prótico se descompone este intermediario dando lugar a un alcohol y la especie oxidada del agente reductor. La preferencia de un reactivo sobre otro depende en gran medida de su selectividad y su practicidad. Por ejemplo, el hidruro de litio y aluminio es más reactivo que el borohidruro de sodio, siendo que el primero puede reducir tanto aldehídos y cetonas como sustratos menos reactivos como ésteres, amidas y ácidos carboxílicos, y el segundo podrá reducir solo aldehídos y cetonas. Sin embargo, el hidruro de aluminio y litio solo puede emplearse en solventes apróticos porque reacciona violentamente en solventes próticos como el agua. Por otra parte el borano reduce selectivamente cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos en presencia de ésteres [2].

En las reacciones de oxidación de alcoholes comúnmente se emplean reactivos que involucran metales de transición en su más alto estado de oxidación, como por ejemplo manganeso (VII) y cromo (VI). Tal es el caso del método de Jones para la obtención de cetonas a partir de alcoholes secundarios. Este método considera la reacción de dicromato de sodio en ácido sulfúrico diluido con un alcohol disuelto en acetona. Como resultado de la reacción que involucra el ataque del par de electrones del átomo de oxígeno proveniente del alcohol al cromo y la sustracción de un protón por parte de uno de los átomos de oxígeno del ión cromato, se obtiene el compuesto carbonílico correspondiente y la formación de especies de cromo (III) de coloración verde. La aplicación del método de Jones con alcoholes secundarios da lugar a la formación de cetonas, y con alcoholes primarios da lugar a ácidos carboxílicos [2].

$$3\ RCH(OH)R + H_2Cr_2O_7 + 3\ H_2SO_4 \rightarrow 3\ RCOR + Cr_2(SO_4)_3 + 7\ H_2O$$

$$3\ RCH_2OH + 2\ H_2Cr_2O_7 + 6\ H_2SO_4 \rightarrow 3\ RCOOH + 2\ Cr_2(SO_4)_3 + 11\ H_2O$$

La razón de que los alcoholes primarios sean oxidados en este método hasta ácidos carboxílicos radica en la presencia de agua en el medio: puesto a que el aldehído formado a partir del alcohol primario por la primera oxidación puede

hidratarse formando el diol geminal correspondiente, ocurrirá una segunda oxidación en la que tendrá lugar la formación del ácido carboxílico. Por tanto, cuando se quiere oxidar alcoholes primarios a aldehídos resulta útil evitar la presencia de agua por lo que los reactivos clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano o dicromato de piridinio (PDC) son particularmente adecuados [2].

PCC PDC

El permanganato de potasio en medio ácido o básico es a menudo utilizado para oxidar alcoholes primarios o aldehídos a ácidos carboxílicos. Los mecanismos de las reacciones que involucran este reactivo son muy similares a los mecanismos involucrados en la oxidación de Jones [2].

Objetivos

- **General:** estudio de las reacciones de oxidación y reducción relacionadas con la síntesis de bencilo, hidrobenzoína y ácido bencílico a partir de las observaciones registradas durante la ejecución de estos procedimientos.
- **Específicos:**
  - Estudio de las consideraciones generales de los mecanismos relacionados con las reacciones involucradas en la oxidación de benzoína, reducción de bencilo y transposición bencílica.
  - Estudio de las consideraciones generales de estereoselectividad de la reacción de reducción del bencilo.
  - Determinación la pureza de los productos de síntesis a partir de la medición del punto de fusión y relación con las consideraciones generales de las reacciones involucradas y los procedimientos.
  - Determinación el rendimiento de las síntesis y relación con la efectividad de los procedimientos involucrados.

Metodología experimental

Síntesis de bencilo mediante oxidación de benzoína con ácido nítrico

Se añadieron 1g de benzoína y 5ml de acido nítrico concentrado en una fiola y luego de mezclar se calentó durante 15 minutos. Se permitió el reposo y se añadieron 15ml de agua fría lentamente con una vigorosa agitación simultánea. Se filtró por succión y lavado con agua y se introdujo el sólido sobre un vidrio reloj en la estufa a 65°C durante 30 minutos. El producto seco se pesó y se procedió a determinar su punto de fusión.

Síntesis de hidrobenzoína mediante la reducción del bencilo con borohidruro de sodio

Se añadieron 0,5g de bencilo puro y 5ml de etanol en una fiola y se enfrió en baño de hielo durante 15 minutos. Se añadió 0,1g de $NaBH_4$ y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se añadieron 5ml de agua y se procedió a calentar a ebullición la mezcla de reacción con agitación vigorosa durante 15 minutos. Se permitió el reposo y posterior enfriamiento en baño de hielo. Se filtró el sólido y se introdujo el sólido sobre un vidrio reloj en la estufa durante una hora. Se dejó secar durante una semana a temperatura ambiente. Se determinó el peso y el punto de fusión del producto sólido.

Síntesis del ácido bencílico a partir de la reacción de transposición bencílica del bencilo

Se disolvieron 0,5g de KOH en 1ml de agua y 3ml de etanol y posteriormente se añadió 0,5g de bencilo. Se calentó en baño de agua y reflujo durante 30 minutos, se vertió la mezcla de reacción en un beaker y se permitió el reposo durante una semana. Se disolvió el sólido en agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se secó en la estufa por una hora. Se determinó el peso y el punto de fusión.

Resultados y discusión

Síntesis del bencilo

HO O + 2 HNO_3(c) $\xrightarrow{\Delta}$ O O + 2 H_2O + 2 NO_2(g)

Durante la síntesis del bencilo a partir de benzoína pudo evidenciarse la reacción de oxidación promovida por ácido nítrico a partir de la evolución de gases opacos. Esta observación permite intuitivamente presumir la formación de dióxido de nitrógeno, un compuesto químico gaseoso de nitrógeno que cumple estas características en las condiciones de presión y temperatura de trabajo. Puesto a que el estado de oxidación del nitrógeno en este compuesto es menor que en el ácido nítrico (material de partida) es claro que este elemento sufre una reducción durante la reacción química. Como consecuencia, el átomo de carbono enlazado al grupo hidroxilo en la benzoína experimenta una transformación oxidativa que conlleva a la formación del grupo carbonilo de la molécula de bencilo. Dicho en otras palabras, ya que en los procesos de oxidación-reducción la oxidación ocurre de forma simultánea a la reducción, la oxidación de la benzoína que da lugar a la formación de bencilo se evidencia de forma indirecta a través del desprendimiento de dióxido de nitrógeno producto de la reacción de reducción del ácido nítrico.

Una observación relevante durante el procedimiento de síntesis se constituye en el hecho de haber observado la evolución de dióxido de nitrógeno durante el calentamiento y no previamente, lo que permite entrever que el paso determinante de la reacción requiere calor; además tal incremento de temperatura promueve la descomposición del ácido nítrico dando lugar la formación de dióxido de nitrógeno. Esta especie química con un electrón desapareado experimenta un encuentro con el sustrato (molécula de benzoína) produciendo la abstracción del átomo de hidrógeno enlazado al átomo carbono de hibridación sp^3 en una ruptura homolítica que genera la transformación de la benzoína en una especie radical durante el paso determinante (a). El aumento de temperatura favorece la probabilidad de encuentro entre el dióxido de nitrógeno y la molécula de benzoína en la etapa determinante de la reacción, por lo que se evidencia la necesidad de suministrar calor para llevar a término la oxidación. En consecuentes etapas sucesivas ocurren la formación del enlace entre el átomo de carbono de hibridación sp^3 y el átomo de oxígeno de una segunda molécula de dióxido de nitrógeno (b), la formación del diol geminal que genera ácido nitroso (c) y la formación del bencilo a partir de la transformación del diol geminal durante un equilibrio final (d) [3].

$$4\ HNO_3 \xrightarrow{\Delta} 2\ H_2O + 4\ NO_2^{\bullet} + O_2$$

O Ph Ph HO H + $NO_2^{\bullet}$ → O Ph Ph OH + HNO_2

(a)

O Ph Ph OH + $NO_2^{\bullet}$ → O Ph Ph HO ONO

(b)

(c) (d)

El ácido nitroso formado durante la reacción se oxida en presencia de oxígeno y altas temperaturas dando lugar dióxido de nitrógeno.

$$4\ HNO_2 + O_2 \xrightarrow{\Delta} 4\ NO_2 + 2H_2O$$

Sin embargo, pese a que el dióxido de nitrógeno ocurre como producto de la reacción de oxidación de la benzoína, el cese de su formación no puede atribuirse con gran certeza a la completa transformación de la benzoína puesto a que también se genera producto de la descomposición del ácido nítrico de los reactantes y es un gas de alta fugacidad. No obstante, la detención de la evolución de dióxido de nitrógeno solo es indicativa de la completa reacción del ácido nítrico. Por tanto, el uso de ácido nítrico en exceso estequiométrico ofrece mayor garantía de la oxidación completa y en este caso la cantidad utilizada es más de diez veces mayor a la cantidad estequiométrica. Como resultado de la síntesis del bencilo se obtuvieron 0,7g de producto sólido que representa un 70,7% de rendimiento y su punto de fusión de 86-91°C. Este resultado significa que existe una alta probabilidad de pérdida de material durante las operaciones de filtración y en menor medida la detención prematura de la síntesis. El punto de fusión determinado es menor que el reportado en la literatura (94-95°C [4]) y con una amplitud moderada por lo que se considera probable la incompleta eliminación del solvente durante la operación de secado y en menor medida la presencia de pequeñas cantidades de benzoína no reactante producto de una presunta detención prematura de la síntesis.

Síntesis de hidrobenzoína

$$2\ \text{bencilo} + 2\ H_2O + NaBH_4(s) \xrightarrow{EtOH} 2\ \text{hidrobenzoína} + NaBO_2(ac)$$

Durante la síntesis de la hidrobenzoína pudo observarse la reacción entre el borohidruro de sodio y el bencilo a partir de la desaparición del color amarillo característico del bencilo. Es importante mencionar que la desaparición del color del bencilo fue observada progresivamente tras añadir la cantidad mencionada de borohidruro de sodio luego de haber enfriado en baño de hielo, por lo que es evidente que esta reacción tiene lugar en frío. No obstante, al contrario del caso de los procesos en los que debe calentarse para alcanzar la superación de una brecha energética necesaria para la formación de los productos, puede decirse que en este caso el producto de reacción es termodinámicamente más estable. Dicho en otras palabras, partiendo del mecanismo que se plantea para las reducciones con borohidruro de sodio, la formación del enlace con el átomo de oxígeno estabiliza al átomo de boro puesto a que la vacancia del orbital p vacío del boro es llenada con este par de electrones y, como consecuencia concertada del ataque que genera a este enlace, se libera un hidruro que ataca al átomo de carbono carbonílico electrofílico [2].

Una segunda observación importante durante esta primera etapa del procedimiento de síntesis se constituye en la evolución de pequeñas burbujas. Esta observación puede atribuirse a la formación de hidrógeno gaseoso a partir de la reacción del borohidruro con el solvente, lo que es comprensible si se considera que la cantidad de borohidruro de sodio usada constituye un exceso estequiométrico. Tal observación tuvo lugar de igual modo después de añadir el agua, sin embargo, tal burbujeo es indistinguible con aquel que produce la ebullición del solvente.

$$NaBH_4 + 4\ CH_3CH_2OH \rightarrow Na^+B^-(OCH_2CH_3)_4 + 4\ H_2$$

El calentamiento de la solución tras añadir el agua permitió la eliminación del exceso de solvente y la precipitación del producto de hidrólisis de la especie alcoxiborohidruro. Luego de filtrar y secar en horno por varias horas se obtuvieron 1,2g de producto, lo que de forma obvia significa que la eliminación de humedad en el producto no fue completa. Por este motivo, se permitió el secado del producto al aire libre durante una semana y luego se introdujo al horno una hora adicional obteniendo así 0,4g de producto (rendimiento: 78,50%) y su punto de fusión determinado fue 127°-135°C. Este punto de fusión tiene las características de una muestra impura. No obstante, debido a su cercanía con el punto de fusión reportado en la literatura para el isómero "meso"-hidrobenzoína (137-139 °C [5]) puede intuirse que dicho isómero constituye el componente mayoritario del producto, y que el par de enantiómeros treo (p.F=146-149 °C [6]) le acompañan en menor cantidad. Por tanto, considerando la completa sequedad del producto final, puede decirse que la reacción no es estereoespecífica. Sin embargo, la estereoselectividad de esta reacción es evidente puesto a que el rango de fusión del producto es considerablemente cercano al correspondiente para la forma meso. La formación preferencial del isómero meso permite argumentar la posible formación de un intermediario cíclico alcoxiborohidruro. Luego de la coordinación del primer átomo de oxigeno al boro ocurre durante un paso determinante la migración de un segundo hidruro al segundo grupo carbonilo en la conformación más estable, y en un paso rápido la coordinación del segundo átomo de oxígeno al boro formando el intermediario cíclico [7].

Síntesis de ácido bencílico

Luego de añadir el bencilo al medio básico y calentar se observó el opacamiento de la solución tornándose ámbar oscuro. Esta observación puede atribuirse a la deslocalización del par de electrones en un estado de transición ocurrido tras el ataque nucleofílico del ión hidróxido. La formación del estado de transición da lugar la migración de un grupo fenilo desde el átomo de carbono sp^3 hasta el carbono carbonílico, produciendo en este una nueva hibridación tetraédrica. Además, es notable el requerimiento de calor en la ocurrencia de esta migración, puesto a que el cambio de coloración no se observa antes del calentar sino transcurridos varios minutos del calentamiento. Por tanto, esta observación permite entrever que el estado de transición mediante el que ocurre esta migración es de alta energía, cuya brecha de formación requiere necesariamente la aplicación de calor.

Luego de ocurrida la migración 1,2 del grupo fenilo tiene lugar el ión alcóxido que fácilmente se transforma en el ión bencilato en un equilibrio acido-base que favorece la especie carboxilato. La presencia del contra-ión potasio proveniente de la base empleada para esta reacción persiste junto al ión bencilato como sal soluble que ante la disminución progresiva de solvente por volatilización da lugar a la cristalización de la sal debido a la sobresaturación como finas agujas divididas. La redisolución del bencilato de potasio puro en agua permite obtener una solución de esta sal que al ser neutralizada y acidulada con ácido clorhídrico concentrado regenera al ácido bencílico insoluble en agua.

Soluble Insoluble

La necesidad de redisolver la sal potásica del ácido bencílico en agua radica en garantizar la ausencia de etanol, puesto a que el ácido bencílico el soluble en etanol, por lo que neutralizar la mezcla de reacción conllevaría a resultados no deseados. Tras la filtración y secado del material se obtuvo un sólido beige muy claro y se determinó su punto de fusión por duplicado obteniendo los rangos 148-151°C y 147-149°C que son considerablemente estrechos y cercanos al punto de fusión del ácido bencílico reportado en la literatura (150°C [8]). El peso del producto final obtenido fue de 0,4g lo que representa aproximadamente el 73,7% de rendimiento. El punto de fusión determinado permite evidenciar la identidad del producto obtenido (ácido bencílico) con un aceptable grado de pureza. Por otra parte, el rendimiento obtenido también es aceptable, sin embargo, la diferencia entre la cantidad de producto obtenido y la cantidad estequiométrica esperada puede atribuirse a pérdidas de material durante las operaciones de filtrado, redisolución de la sal y trasvase de la mezcla de reacción.

En líneas generales, la transposición del ácido bencílico constituye una reacción de oxido-reducción interna en la que uno de los átomos de carbono carbonílico es oxidado (de cetona a carboxilato) y otro es reducido (de cetona a alcohol).

Conclusiones

- Las formaciones de los intermediarios y estados de transición en la oxidación de la benzoína y la transposición del ácido bencílico no son espontáneas y requieren calor porque constituyen especies de alto requerimiento energético.
- La migración del grupo fenilo a través del estado de transición que se evidencia con el cambio de coloración en la transposición del ácido bencílico constituye la etapa determinante de esa reacción.
- El paso determinante de la reacción de oxidación de la benzoína con ácido nítrico constituye la aproximación del dióxido de nitrógeno a la molécula del sustrato, y esta favorecido con el incremento de temperatura.
- La reacción de reducción del bencilo con borohidruro de sodio es estereoselectiva, siendo más probable la formación del diasteroisómero “meso”-hidrobenzoína.
- La coordinación del átomo de oxígeno de un grupo carbonilo y el átomo de boro en las reacciones de reducción con borohidruro de sodio es espontánea.

Bibliografía

[1] D. Marcano y L. Cortés, «Reacciones de óxido-reducción,» de *Química Orgánica*, Caracas, Venezuela, Reverté, 1982, pp. 753-757.

[2] J. Clayden, N. Greevs, S. Warren y P. Wothers, «Chemoselectivity: selective reactions and protection,» de *ORGANIC CHEMISTRY*, Oxford University Press, 2001, pp. 615-640.

[3] Y. Ogata y H. Tezuka, «Participation of both HNO2+ and NO2 in nitric acid oxidation. II Benzoin in 40% dioxan,» *Tetrahedron,* vol. 26, nº 23, pp. 5593-5599, 1970.

[4] «Benzil 98%,» Sigma-Aldrich, [En línea]. Available: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/b5151?lang=en&region=VE&gclid=Cj0KEQiAxeTFBRCGmIq_7rGt_r8BEiQANdPqUmoj8qGbdPFVDKrpzBQhVdSinMwlOaDfzPOI624UKPYaAmcJ8P8HAQ. [Último acceso: 28 Febrero 2017].

[5] «meso-Hydrobenzoin 99%,» Sigma-Aldrich, [En línea]. Available: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/294535?lang=en&region=VE. [Último acceso: 1 Marzo 2017].

[6] «(R,R)-(+)-Hydrobenzoin 99%, optical purity ee: 99% (HPLC),» Sigma-Aldrich, [En línea]. Available: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/256277?lang=en&region=VE&cm_sp=Insite-_-prodRecCold_xviews-_-prodRecCold10-3. [Último acceso: 1 Marzo 2017].

[7] Odinity, «Stereochemical Analysis of Benzil Reduction,» [En línea]. Available: http://www.odinity.com/stereochemical-analysis-benzil-reduction/. [Último acceso: 2 Marzo 2017].

[8] D. Lide, de *CRC Handbook of Chemistry and Physics 88TH Edition*, Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis, 2007-2008, pp. 3-298.